

**GLAUCIA CAVALCANTE<sup>1\*</sup>, MILENE YEGROS ROJAS<sup>1</sup>, SHEILA CAROLINE VENDRAME MAIKOT<sup>2</sup>, ALINE PREVE DA SILVA<sup>3</sup>, ANA CAROLINA MARTINS GOMES<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup>Centro de Ensino Superior de Foz do Iguaçu, Foz do Iguaçu – PR.

\*E-mail: [glaucia.vaz1@aluno.cesufoz.edu.br](mailto:glaucia.vaz1@aluno.cesufoz.edu.br).

<sup>2</sup>Universidade Estadual do Centro-Oeste, Cascavel – PR.

<sup>3</sup>Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis – SC.

<sup>4</sup>Universidade Federal da Integração Latino Americana, Foz do Iguaçu – PR.

## RESUMO

Objetivou-se avaliar o potencial de diferentes concentrações de extrato de *Cannabis*, sobre o crescimento da bactéria causadora da acne. Foi realizado a avaliação da atividade antimicrobiana de diferentes concentrações do extrato de *Cannabis*, contendo uma proporção entre THC e CBD de 1:0,7, sobre a bactéria *Propionibacterium acnes*, por meio do teste de Concentração Inibitória Mínima. A leitura dos resultados foi visual, pela presença ou ausência de crescimento da *P. acnes*, observado pela presença de turvação do meio de cultura. Os dados foram apresentados em fotos do teste em triplicata. Observou-se a turvação dos meios de cultura, evidenciando o crescimento bacteriano em todas as concentrações analisadas. As doses e concentrações de extrato testadas não tiveram potencial antimicrobiano para *P. acnes*, pois não foram capazes de inibir o seu crescimento. São necessários novos testes, com doses mais elevadas e outras proporções entre os canabinoides, para avaliar a existência de efeito dose-dependente, bem como analisar outros mecanismos potenciais da *Cannabis* sobre a acne.

**Palavras-chave:** Acne, Canabinoides, Tratamento da acne.

---

## AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE UM EXTRATO DE CANNABIS SATIVA FRENTE AO CRESCIMENTO DA BACTÉRIA PROPIONIBACTERIUM ACNES

### INTRODUÇÃO

A acne é uma patologia que atinge jovens e adultos, tendo como agente etiológico a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), uma bactéria envolvida no processo inflamatório da acne. A acne pode ser classificada em três tipos: comedônica, pápulo-pustulosa e nódulo-cística. O tratamento ocorre em conformidade com a gravidade do quadro clínico,

podendo este ser quantificado em cinco graus, sendo o grau I caracterizado pela acne não inflamatória. Já os graus II, III, IV e V correspondem à acne inflamatória (DE ANDRADE, et al., 2018).

Em adolescentes, a acne geralmente acomete a área facial e por ser uma região visível o indivíduo pode apresentar sofrimento, baixa estima e até transtornos psiquiátricos como a depressão e a ansiedade. Outro público que é bastante acometido são as mulheres adultas, a partir de 25 anos, nesse caso a principal etiologia é o hiperandrogenismo (COSTA e VELHO, 2018).

O diagnóstico da acne se dá por análise clínica, geralmente com a participação da especialidade da dermatologia. Para tal, são necessários exames da pele e, nesses, o clínico faz a distinção, a classificação da acne ou a presença de outra doença, a exemplo da rosácea (BORELLI, 2019).

Os tratamentos são diversos, no entanto, nesse texto, será dado ênfase ao medicamentoso. Assim, os fármacos utilizados na terapêutica da acne de forma mais frequente são os antimicrobianos de uso tópico e sistêmico. Contudo, os registros de pesquisa científica têm apresentado indicações quanto à resistência de cepas bacterianas para os fármacos clindamicina e eritromicina (MOON, et al., 2012).

Outros tratamentos como a isotretinoína, muito prescrita no tratamento contra a acne inflamatória, pode causar vários efeitos adversos, como alterações bioquímicas, ressecamento da pele e membranas mucosas, além dos riscos teratogênicos no usuário (DE OLIVEIRA PEREIRA e DAMASCENA, 2017).

Por isso, novas abordagens terapêuticas são necessárias, especialmente devido à resistência da bactéria *P. acnes* aos antibióticos utilizados no tratamento convencional. Nesse contexto, a *Cannabis sativa* e seus componentes passam a ser entendidos como potenciais recursos terapêuticos para esse transtorno dermatológico (ALI e AKHTAR, 2015).

De maneira geral, existem diversas formas de uso dessa planta, podendo ser empregada com intuito recreacional, rituais religiosos e não medicinais, até usos medicinais, nos quais a *Cannabis* tem sido empregada para tratamento de diversas enfermidades, tais como doenças neurológicas, como a Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, doenças inflamatórias, dor, dentre outras (GOMES, 2019).

Foram isolados mais de 100 canabinoides terpenofenólicos da *Cannabis*, e nos anos 60 foram identificadas as estruturas químicas dos seus principais componentes. Assim, dentre estes compostos destacam-se o tetrahidrocannabinol (THC) encontrado majoritariamente na planta selvagem e considerado o principal constituinte psicoativo, e o cannabidiol (CBD), que é desprovido desses efeitos no sistema nervoso (GAONI e MECHOULAM, 1971; GOMES, 2019).

Mais especificamente, o cannabidiol (CBD) passou a ser estudado como uma nova possibilidade terapêutica no caso da acne (ALI e AKHTAR, 2015). Os estudos envolvendo o cannabidiol estão avançando nos principais centros de pesquisa pelo fato desse composto possuir ação anti-inflamatória e antioxidante. Resultados demonstram que ambas as ações diminuem consideravelmente o processo inflamatório da acne e promove uma cicatrização adequada. Vale destacar ainda, que o fármaco à base de cannabidiol apresentou eventos raros de efeitos adversos na saúde dos pacientes, quando comparado ao uso dos medicamentos tradicionais (ALI e AKHTAR, 2015). Em contraste, o THC tem sua ação direta no sistema endocanabinoide, como um agonista dos receptores canabinoides que são ligados à proteína G inibitória e está envolvido em mecanismos regulatórios especialmente sobre o sistema nervoso e imunológico (BILKEI-GORZO, et al., 2017).

Adicionalmente, foi descrito a atividade antimicrobiana de extratos de *Cannabis sativa* em bactérias gram-positiva, como por exemplo sobre o *Staphylococcus aureus*, que também promove infecções cutâneas, além de bactérias gram-negativas e fungos (HERNÁNDEZ-CERVANTES, et al., 2017). Outrossim, a *Cannabis sativa* foi identificada como sendo um produto natural com potencial no controle de infecções bacterianas, inclusive sobre bactérias resistentes aos antibióticos (APPENDINO, et al., 2008).

Nesse sentido, objetivou-se analisar o potencial de diferentes concentrações de um extrato de *Cannabis*, em inibir o crescimento da bactéria causadora da acne por meio de teste microbiológico.

## MÉTODOS

Foi realizada a avaliação da atividade antimicrobiana de diferentes concentrações do extrato de *Cannabis*, contendo uma proporção entre THC e CBD de 1:0,7, sobre a bactéria *Propionibacterium acnes*.

A avaliação da sensibilidade da bactéria *P. acnes* foi avaliada por meio do teste de Concentração Inibitória Mínima (MIC).

### **Obtenção do Extrato de *Cannabis* e Cepas bacteriana**

O extrato de *Cannabis* utilizado nos testes microbiológicos foi obtido em um laboratório de neurofarmacologia clínica de uma universidade do estado do Paraná.

A concentração em miligramas de THC e CBD por grama de extrato (mg/g) da amostra doada foi de 126,5 mg/ml e 52,96mg/ml, respectivamente. O extrato foi armazenado sob refrigeração até o momento da diluição nas diferentes concentrações que foram testadas quanto ao seu poder antimicrobiano.

As cepas isoladas da bactéria *P. acnes* foram gentilmente cedidas de um laboratório médico de um município de Santa Catarina.

### **Ensaio Microbiológico**

Para a realização do teste MIC seguiu-se o método de macro diluição, de acordo com as determinações do *Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)*, onde foi utilizado uma série de 11 tubos de ensaio contendo 3 ml Caldo Tioglicolato sem indicador em cada um deles.

No tubo número 1 foi adicionado 3 ml de extrato de *Cannabis*, obtendo-se uma concentração de THC e CBD igual a 63mg/ml e 26,5mg/ml, respectivamente. A partir dessa primeira diluição, foram realizadas diluições seriadas, até o tubo 9, utilizando-se a razão 2, ou seja, as concentrações de THC e CBD testadas foram de 63mg/ml e 26,5mg/ml à 0,25mg/ml e 0,1mg/ml. Após as diluições, foi adicionado, a cada um dos 9 tubos, 50µl do inóculo de *P. acnes*, equivalente ao tubo 0,5 da escala de Mac Farland.

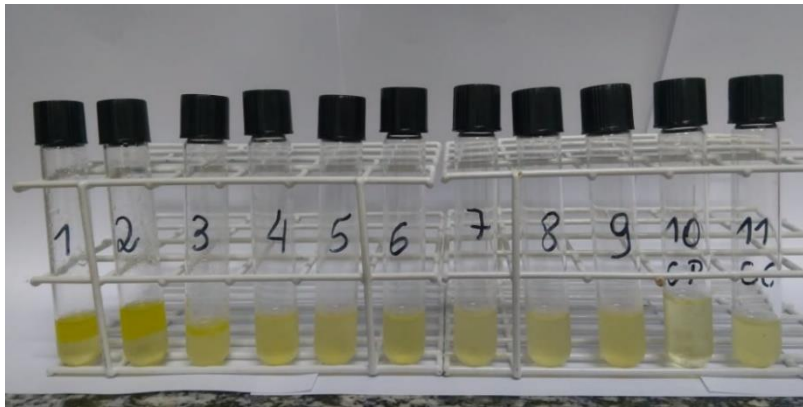
Os dois tubos restantes foram utilizados como controles. No tubo 10, controle positivo, foram adicionados, ao Caldo Tioglicolato, o inóculo e a clindamicina 2%. No tubo 11, controle de crescimento, foram adicionados apenas Caldo Tioglicolato e o inóculo.

O teste foi realizado em triplicata e os tubos foram incubados na estufa a 37°C por 48 horas. Após tempo de incubação, prosseguiu-se com a leitura visual dos tubos a fim de detectar a presença ou ausência de crescimento da *P. acnes*, por meio da turvação do meio de cultura.

## RESULTADOS

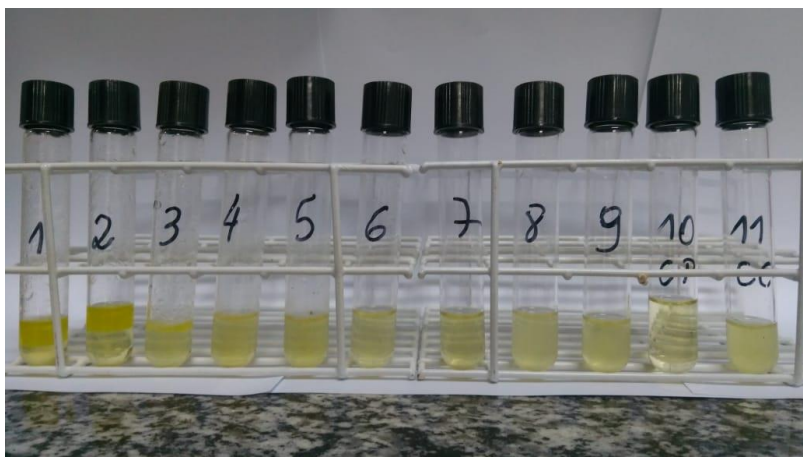
Após o período de incubação, os tubos foram avaliados quanto à turvação e pode-se observar que, em todos os tubos contendo o extrato de *Cannabis*, houve turvação do meio de cultura, evidenciando o crescimento da bactéria em todas as concentrações analisadas, conforme visto na **Figura 1**, **Figura 2** e **Figura 3**. No tubo controle positivo, não houve crescimento bacteriano, como era o esperado. No tubo controle de crescimento, observou-se turvação do meio de cultura, indicando crescimento bacteriano.

**Figura 1** – Primeira repetição do teste MIC, demonstrando crescimento da bactéria *P. acnes* em todos os tubos teste.



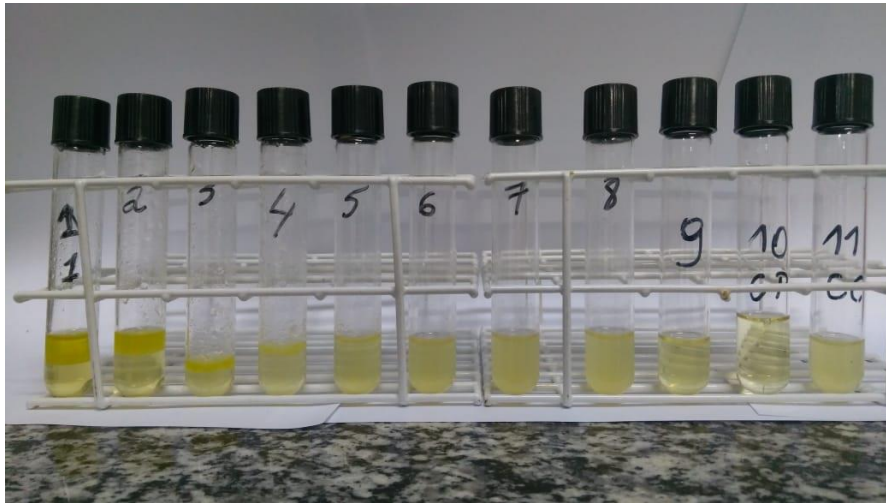
**Fonte:** Cavalcante, et al., 2020.

**Figura 2** - Segunda repetição do teste MIC, demonstrando crescimento da bactéria *P. acnes* em todos os tubos teste.



**Fonte:** Cavalcante, et al., 2020.

**Figura 3** - Terceira repetição do teste MIC, demonstrando crescimento da bactéria *P. acnes* em todos os tubos teste.



**Fonte:** Cavalcante, et al., 2020.

## DISCUSSÃO

A partir dos resultados observados, ao comparar o resultado dos tubos teste com o tubo controle positivo, pode-se verificar que a bactéria *P. acnes* não mostrou sensibilidade aos componentes do extrato da *Cannabis* nas doses utilizadas no ensaio. Com base nesses resultados subentende-se que o extrato de *Cannabis* possa não ter efeito antimicrobiano especificamente sobre a *P. acnes*, ou a dosagem de extrato para obter este efeito deva ser maior.

Estudos mostram que uma parte dos ácidos graxos presentes na planta são classificados como terapêuticos, como por exemplo o ácido g-linoléico, cujo uso tópico é recomendado para eczema e psoríase e outras doenças inflamatórias (LESON e PLESS, 2002). Ainda, estudos apontaram os canabinoides como promissor no tratamento da acne, obtendo bons resultados clínicos (OLÁH, et al., 2016). Nesse sentido, tal potencial pode ter relação com os mecanismos anti-inflamatórios que os canabinoides, especialmente o CBD, possuem. Dessa forma, a *Cannabis* poderia exercer papel de controle sobre a inflamação acneica.

Ressalta-se que do ponto de vista médico, a acne é considerada uma doença inflamatória da pele. Envolvendo vários fatores fisiopatológicos, o polimorfismo e a gravidade são bastante variáveis entre os indivíduos. Devido à sua natureza patológica, pode ser considerada crônica, podendo ter fase aguda e evolução ou deterioração lenta, o que é intrinsecamente relacionado aos níveis de andrógeno do paciente (NEVES, 2016).

Complementarmente, estudos mostram que os sebócitos, células produtoras de sebo na epiderme, apresentam receptores CB<sub>2</sub>, sobre os quais atuam os endocanabinoides e os agonistas canabinoides, como o THC, por meio da interferência na produção lipídica e morte celular, de forma dose dependente (DOBROSI, et al., 2008).

Além disso, foi demonstrado que o CBD atua nos sebócitos, com ação antiacne, controlando a produção de sebo em excesso, diminuindo a proliferação bacteriana e amenizando o processo inflamatório (OLÁH, et al., 2016). Nesse contexto, os achados negativos neste estudo podem estar relacionados às doses testadas terem sido abaixo daquelas com capacidade de promover morte bacteriana.

Outro ponto importante é que o CBD possui alta capacidade de absorção via cutânea, o que possibilita tratar o tamanho excessivo que as glândulas sebáceas se apresentam em indivíduos acneicos (MATOS, et al., 2017).

De forma geral, o CBD pode inibir a proliferação e crescimento da bactéria *Propionibacterium acnes*, causadora do problema de forma dose-dependente (KIM, et al., 2008). Sendo assim, comparada a isotretinoína, a terapêutica com extratos ricos em CBD poderia consistir em uma abordagem nova e promissora.

Um estudo que avaliou o mecanismo pelo qual o CBD pode levar a morte bacteriana, de forma dose-dependente, demonstrou que essa ação pode ser devido a capacidade desse composto em inibir a liberação de vesículas de membrana bacteriana, especialmente de bactérias gram-negativas. Tais vesículas são essenciais para a comunicação celular e interação patógeno-hospedeiro, sendo que o mesmo estudo indica que a associação do CBD com outros antibióticos promove um aumento da ação bactericida destes (KOSGODAGE, et al., 2019). Portanto, é necessário avaliar se os extratos de *Cannabis* tem potencial de gerar esse efeito sobre bactérias gram-positivas, como a *P. acnes*, e em qual concentração esse efeito poderia ocorrer.

Vale destacar que existem relatos anedóticos sobre a ação antiacne da *Cannabis*. Nesse contexto, ressalta-se que poucos estudos avaliaram a qualidade físico-química e microbiológica dos extratos de *Cannabis*. Um estudo realizado por pesquisadores de uma universidade na Califórnia mostrou, por exemplo, que existem vários microrganismos nas plantas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella Pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* e certas espécies de *Pantoea*, e a presença de determinados

microorganismos pode afetar na síntese dos metabólitos secundários da planta (MCHARDY, et al., 2018).

Na Holanda, onde foram encontrados poluentes patógenos, como *E. coli*, *Penicillium spp.*, *Cladosporium spp.* e *Aspergillus spp.*, apresentando alta contagem de colônias em todas as amostras de extrato (HAZEKAMP, et al., 2006). Portanto, em tais relatos onde não se denota a composição, qualidade e procedência do extrato, não há como atribuir precisamente os resultados antiacne aos canabinoides, já que a planta é provida de muitos outros terpenos, flavonoides, dentre outros compostos também terapêuticos.

Entretanto, é nítido que cada vez mais os canabinoides têm sido vistos como “ferramentas terapêuticas”, não apenas como antibactericidas, mas também devido as demais propriedades com igual importância no tratamento da acne, como por exemplo suas ações antioxidantes e anti-inflamatórias, como mencionado anteriormente. Nessa perspectiva, para o caso da acne, a literatura ainda carece muito de estudos mais robustos que investiguem os mecanismos que corroboram com os relatos anedóticos do potencial desses compostos em melhorar tal condição de saúde.

## CONCLUSÃO

Tendo em vista as limitações dos medicamentos utilizados na terapia antiacne, como resistência microbiana e reações adversas, estudos mostram o extrato de *Cannabis* como potencial no tratamento da acne. Esse estudo contribui de forma significativa para a área estudada, uma vez que os testes indicaram que as doses de extrato de *Cannabis* aqui estudadas, não tiveram potencial antimicrobiano para *P. acnes*, indicando a necessidade de novos testes, com diferentes doses de extrato de *Cannabis* e outras proporções entre seus componentes, para avaliar a existência de um perfil antibiótico dose dependente.

---

## REFERÊNCIAS

1. ALI A, AKHTAR N. The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015; 28(4).



2. APPENDINO G, et al. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study. *Journal of natural products*, 2008; 71: 1427-1430.
3. BILKEI-GORZO A, et al. A chronic low dose of  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice. *Nature Medicine*, 2017; 23: 782.
4. BORELLI SS. *As idades da pele: orientação e prevenção*. São Paulo: Editora Senac, 2019.
5. COSTA I, VELHO GMCC. Acne Vulgar no Adulto. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, 2018; 76(3): 299-312.
6. DE ANDRADE CSF, et al. Avaliação da citotoxicidade do tea tree oil e sua ação antimicrobiana em bactéria *Propionibacterium acnes*. *Brazilian Journal of Natural Sciences*, 2018; 1: 13-13.
7. DE OLIVEIRA PEREIRA WG, DAMASCENA RS. Avaliação dos Potenciais Efeitos Adversos em Pacientes em Uso de Isotretinoína oral para o Tratamento de Acne Vulgar: Uma Revisão Bibliográfica. *Revista De Psicologia*, 2017; 11(35): 42-55.
8. DOBROSI N, et al. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. *The FASEB Journal*, 2008; 22: 3685-3695.
9. GAONI Y, MECHOULAM R. Isolation and structure of DELTA +- tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *Journal of the American Chemical Society*, 1971; 93(1): 217-224.
10. GOMES ACM. Baixas doses de extrato de (*Cannabis sativa*) no incremento motor e na dor do paciente com doença de Parkinson: uma série de casos. *Dissertação (Mestrado em Biociências)*. Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2019; 78 p.
11. HAZEKAMP ARNO, et al. An evaluation of the quality of medicinal grade cannabis in the Netherlands. *Cannabinoids*, 2006; 1: 1-9.
12. HERNÁNDEZ-CERVANTES R, et al. Immunoregulatory role of cannabinoids during infectious disease. *Neuroimmunomodulation*, 2017; 24: 183-199.
13. KIM S, et al. Biological activities of Korean Citrus *obovoides* and Citrus *natsudaidai* essential oils against acne-inducing bacteria. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2008; 72: 2507-2513.
14. KOSGODAGE US, et al. Cannabidiol is a novel modulator of bacterial membrane vesicles. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019; 9: 324.
15. LESON G, PLESS P. Hemp seed and hemp oil. In: Grotenhermen F, Russo E, eds. *Cannabis and cannabinoids*. 1st ed. New York: The Haworth Integrative Healing Press, 2002; 411-425.
16. MATOS RLA, et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. *Revista Virtual de Química*, 2017; 9: 786-814.
17. MCHARDY I, et al. Infectious risks associated with medicinal Cannabis: Potential implications for immunocompromised patients? *Journal of Infection*, 2018; 76: 500-501.
18. MOON SH, et al. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *The Journal of dermatology*, 2012; 39: 833-837.
19. NEVES CR. *Acne e saúde pública: um contributo*. Tese (Doutorado em Ciências da Vida – Saúde Pública) – Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2016; 358 p.
20. OLÁH A, et al. Differential effectiveness of selected non-psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/seborrheic skin and acne treatment. *Experimental dermatology*, 2016; 25: 701-707.